

(19) НАРОДНА
РЕПУБЛИКА
БЪЛГАРИЯ



Институт за
изобретения и
рационализации

ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
ПО АВТОРСКО СВИДЕТЕЛСТВО

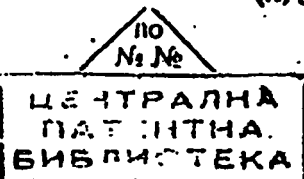
(11) 17385

(61) Доп. към № (62) Разд. от №
(21) Рег. № 18962 (22) Заявено на 09.11.71
(46) Публикувано в бюлетин № на 10.11.73
(45) Отпечатано на 29.03.78

(51) C 07 d 51/64
51/70

(71) Заявитель:

(72) Авторы:



Светлана Стоянова Зиколова
Кирил Асенов Нинов
Петър Николов Манолов
София

(54) ПРОИЗВОДИ НА БЕНЗИХИДРИЛПИПЕРАЗИНА И МЕТОД
ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО НИ

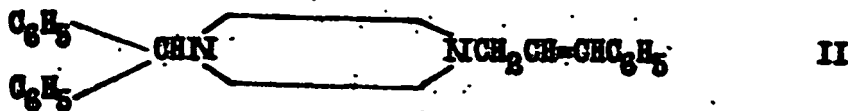
Изобретението се отнася до производни на бензихидрилпипера-
зина с обща формула I



в която R може да бъде алилов радикал с 2 до 8 въглеродни атома,
алкилов радикал с 3 или 4 въглеродни атома, фенилалкилов или дифе-
нилалкилов радикал с 2 или 3 въглеродни атома в алиловата верига,
феноксетилнов, нафтилметилнов, нафтилетиленов, бензонилнов, p-хлор-
бензонилнов, триметоксибензонилнов, фенилацетилнов, дифенилацетилнов, ди-
фенилпропионилнов, нафтилацетилнов, циклохексилнов, циклопентилнов,
диетиламиноетилов, диметиламиноетилов, пиперидиноетилов или
морфолиноетилов остатък, включително и техните фармакологично ново-

СЪЩЕ СЪЩЕ С НЕОРГАНИЧНИ ИЛИ ОРГАНИЧНИ ХИСОЛИНИ, КАКТО И ДО МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО НИ.

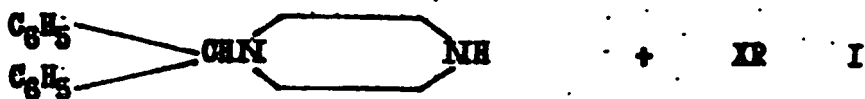
Невсеполучените съединения могат да се разглеждат като ани-
они на калциите, се вече в практиката белгийски пропарат Цимарани.



от чиято структура е зависима бондхидрихиперационната част.

Съединенията с обща формула I се получават по два начина:

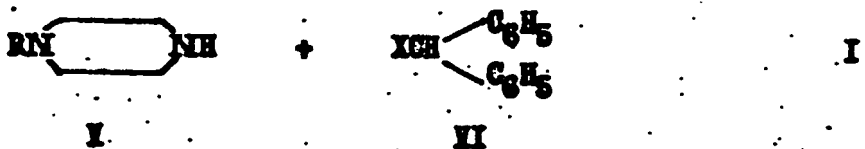
1. Като се излиза от бензилдихлорид (III) и съответно-
то халогенпроникирно (IV):



III

X = CI, BP.

2. При конденсации из соответствующего монозамещен пиперазина (I) с бензидриномполучены (II)



X - CI with Dr.

Накладните кондензатори изгради пиперазини (III и V) се алики-
рат или аликират в среда от пиперин или монопирен разтворител (бен-
зол, толуол, кетон, нитробен, етанол, етиленов от ниротел разтвори-
тел и вода) при обичайна температура или при нагряване в продълже-

ние на половин до пет часа, до базите на съединения I.

Като кондензационно средство се използва вещество от находинни аmini или друго вещество с базични свойства, като например NaNHCO_3 , Na_2CO_3 , пиридин, триетиламин и др.

Получените бази I по обикновените методи, чрез разтваряне в подходящ разтворител и утаяване с подходящ разтвор от съответната киселина или продухване с халогеноводород дават солите от нисо соли.

Две от съединенията: N^1 -бензихидрих- N^4 -алилпириперазин (съединение E 7 от приложената таблица, с условен номер $A_5 - 2$) и N^1 -бензихидрих- N^4 -нафтацетилипириперазин (съединение E 22 от таблицата, с условен номер $A_5 - 18$) са подложени на фармакологично проучване, обхващащо тестове за влияние върху сърдечно-съдовата система, вегетативната нервна система, гладката мускулатура и остра токсичност. Данните от проучванията показват, че съединенията са фармакологично активни. Особено подчертан е вазодилатиращият ефект върху венечните съдове и увеличението на коронарния дебит в опити "in vitro" на съединението $A_5 - 2$. Последното увеличава коронарния дебит на препарат от изолирано топлокривно сърце средно със 160 % при контрола с прениламин - 103 % и цинарини - 104 % (сравненията са направени с оптимално действащите концентрации на последните два препарата). Следователно $A_5 - 2$ в сравнение с прениламина и цинаринина предизвиква с около 50 % по-голямо увеличение на дебита.

И двете съединения упражняват известен спазмолитичен ефект, който при $A_5 - 2$ е приблизително еднакъв с този на папаверина.

По отношение на вегетативната нервна система веществата имат слабо паразитна активност. Върху уретанизирани котки съедине-

инята оказват краткотрайно хипотензивно действие.

Токсичността на веществата, изразена в LD_{50} , е средно около 100 мг/кг за иними при интранерително приложение, определена по Кййбер. Резорбцията им е добра. LD_{50} - 2 има ниско ниво на резорбция около 2 и добра терапевтична ширина.

От този макар и предварителни фармакологични проучвания става ясно, че това са биологически активни вещества, които могат да бъдат обект на по-нататъшни проучвания с оглед създаването на нови ценни лекарствени средства.

Съединението с обща формула I са нови, неописани в литературата вещества. Значенията на R и точките на топене са дадени в таблица.

Следващият пример пояснява не-подробно изобретението.

Пример: Получаване на N^1 -етил- N^4 -бензхидрил-пиперазин.

Към разтвор на 5,04 г (0,02 м) N -монобензхидрилпиперазин в 50 мл сух бензол, в присъствието на 2 г (0,024 м) $NaHCO_3$, при бъркане и нагряване на водна баня се изкапва за 80 минути разтвор на 8,1 (0,02 м) етилхидрид в 50 мл сух бензол. Нагрява се и се бърка още 4 часа. След охлаждане се филтрува и суши над Na_2SO_4 . От бензолния разтвор се утаява чрез продухване със сух хлороводород или с мекотен разтвор на нитрикова киселина съответно хидрохлорид и нитрат.

Хидрохлорид - т.т. 234-5° (р). Изчислен състав в %: C 64,55; H 7,87; N 7,93; Cl 20,12; намерено C 64,70; H 7,50; N 7,77; Cl 20,11.

Нитрат - т.т. 232-3° (р). Изчислен състав в %: C 56,42; H 4,07; N 15,12; намерено C 56,00; H 3,93; N 15,45.

Пример 2. Получаване на $N^1 - (\beta - \text{фенил})\text{-етил-}N^2 -$
бензихидри пиперазин.

Изм разтвор на 4 г (0,021 м) моно- $N-(\beta - \text{фенил})\text{-етил-}$
пиперазин и 80 мл сух бензол, в присъствие на 4 г (0,036 м) натриев
карбонат при бързано и нагреване на водна баня, за около 30 минути
се налива разтвор на 4 г (0,021 м) бензихидрохлорид в 20 мл сух
бензол. Нагрева се и се бърза още 5 часа. След охлаждане и филтри-
ране се буни над натриев сулфат и се отделят бензолът. Част
от остатъка се разтваря в алкохол и с маслен разтвор на оцетова или
селена в етер се утаява сол на получената база. След прекристализа-
ция се получава оцетат с т.т. $184 - 185^\circ$. Изчислено съдържание:
C 64,93%, H 5,97%, N 5,22%. Намерено при анализ: C 64,58%, H 6,30%,
N 4,99%.

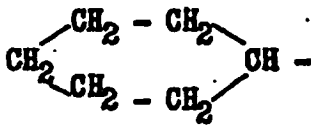
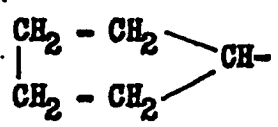


При този метод могат да се получат и всички останали съеди-
нения, описани в таблицата.



ТАБЛИЦА

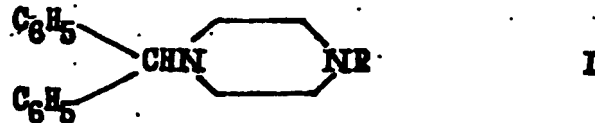
В по ред	R	сол или база	Т.Т.
1	2	3	4
1	$\text{CH}_3\text{CH}_2 -$	хидрохлорид пикрат	$251-5^\circ$ (p) $252-5^\circ$ (p)

1	2	3	4
2	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	хидрохлорид оксалат тартарат	287-40° 128-80° (p) 100-208° (p)
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат тартарат	105-8° (p) 218-21° (p) 198-200° (p)
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат тартарат	124-6° (p) 225-7° (p) 205-7° (p)
5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат тартарат	140-2° (p) 202-4° (p)
6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат тартарат	180-8° (p) 205-8° (p)
7	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	хидрохлорид	226-8°
8	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	179-181° (p) 210-12° (p)
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	184-6° (p)
10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	198-9° (p) 213-5° (p)
11	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2-$	оксалат	195-7° (p)
12	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	оксалат пикрат	230-38° (p) 288-90° (p)
13	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2-$	оксалат	200-201° (p)
14	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	192-4° (p)
15	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$	оксалат	158-60° (p)
16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$	оксалат тартарат	140-42° 145-7°

1	2	3	4
17	$p - ClC_6H_4CO-$	хидрохлорид цитрат	287-40° 150-53° (p)
18	3,4,5- $-(CH_3O)_3C_6H_2CO-$	база	149-150°
19	$C_6H_5CH_2CO-$	база	141-3°
20	$(C_6H_5)_2CHCO-$	пикрат	188-190°(p)
21	$(C_6H_5)_2CHCH_2CO-$	база хидрохлорид	113-5° 128-30°
22	$\alpha - C_{10}H_7CH_2CO-$	база хидрохлорид	166-70° 257-9°
23		оксалат тартарат цитрат	198-5° (p) 160-2° 184-6° (p)
24		оксалат тартарат цитрат	186-8° (p) 180-82° (p) 100-102° (p)
25	$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2-$	оксалат	167-169°(p)
26	$(CH_3)_2NCH_2CH_2-$	оксалат тартарат	154-6° (p) 174-6° (p)
27		оксалат тартарат	182-5° (p) 158-61° (p)
28		оксалат тартарат	160-2° (p) 160-3° (p)

Автори на претенции

1. Производи на бензихидринпиперазин с обща формула I



в която R е алкилов радикал с 2 до 8 въглеродни атома, алкенيلов радикал с три или четири въглеродни атома, фенилалкилов, или дифенилалкилов радикал с 2 или 3 въглеродни атома в алкиловата верига феноксипетилнов, нафтилметилнов, нафтилетиленов, бензонилнов, p-хлорбензонилнов, триметоксибензонилнов, фенилацетилнов, дифенилацетилнов, дифенилпропионилнов, нафтилпропионилнов, дихлороацетилнов, циклопентилнов, диетиламиноетилнов, диметиламиноетилнов, пиперидиоетилнов или морфолиноетилнов остатък, включително и техните физиологично поносими соли с неорганични или органични киселини.

2. N¹-бензихидрин-N⁴-алкил-пиперазин.

3. Метод за получаване на бензихидринпиперазинови производни с обща формула I, съгласно претенция 1, характеризиран се с това, че бензихидринпиперазин реагира със съответното халогенопроизводно съгласно схемата



4. Метод за получаване на бензихидринпиперазинови производни, съгласно претенция 1, характеризиран се с това, че съответният N-монозаместен пиперазин реагира със съответното халогенопроизводно съгласно схемата



в които X е хлор или бром, а R има дадените в претенция 1 значения, в присъствие на разтворител и алкално кондензационно средство, при обикновена температура или при нагряване, до съединения I, след което последните по желание се превръщат в соли на неорганични или органични киселини.
